

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 53-063375

(43)Date of publication of application : 06.06.1978

(51)Int.Cl.

C07D207/08

(21)Application number : 51-136289

(71)Applicant : TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

(22)Date of filing : 15.11.1976

(72)Inventor : SHIBATA TAKEO
TSUKAMOTO KUNIO
OUCHI RIKIO
OYABU HIROSHI
KURATA SHIGERU
SUZUKI YASUSHI

(54) PREPARATION OF SUBSTD. BENZOIC ACID AMIDE DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain pharmaceuticals having antiemetic and psychotropic actions, particularly sulpiride, an anti-ulcerative agent acting at subthalanys, readily by the chlorinative ring-opening reaction of novel 2'-tetrahydrofuranylmethyl derivatives, followed by the reaction with amines and cyclization.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭53—63375

⑤Int. Cl.²
C 07 D 207/08

識別記号

⑥日本分類
16 E 331

庁内整理番号
7242—44

④公開 昭和53年(1978)6月6日

発明の数 3
審査請求 有

(全 12 頁)

④置換安息香酸アミド誘導体の製造方法

②特 願 昭51—136289

②出 願 昭51(1976)11月15日

⑦発 明 者 柴田健雄
稲城市押立998—4

同 塚本国雄
東京都板橋区小茂根4—19—2

同 大内力男
川崎市中原区小田中1198

⑦発 明 者 大藪宏
川崎市多摩区王禅寺680—117

同 倉田茂
東京都目黒区鷹番3—14—21

同 鈴木安司
横浜市旭区さちが丘157

④出 願 人 帝国臓器製薬株式会社
東京都港区赤坂2丁目5番1号

⑦代 理 人 弁理士 小田島平吉 外1名

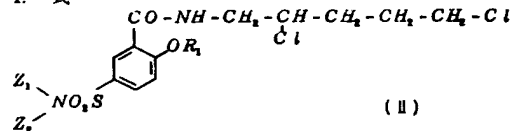
明 細 書

1 【発明の名称】

置換安息香酸アミド誘導体の製造方法

2 【特許請求の範囲】

1. 式



式中、 R_1 は低級アルキル基を表わし、

Z_1 及び Z_2 はそれぞれ水素原子を表わす

か或いは一緒になつて置換もしくは未置換

のフタロイル基を表わす、

の化合物を式

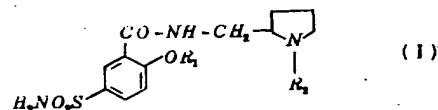


式中、 R_2 は低級アルキル基を表わす、

の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて

じて、反応生成物を後付加塩に変えることを特徴

とする式



式中、 R_1 及び R_2 は前記の意味を有する、

の化合物又はその後付加塩の製造方法。

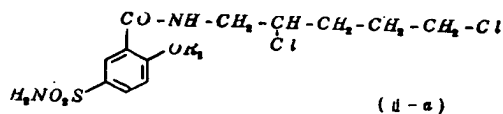
2. 該反応を約 -10°C 乃至反応混合物の沸点間の温度において行なう、特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 該反応を $10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ において行なう、特許請求の範囲第2項記載の方法。

4. 該反応を不活性液体媒体中に行なう、特許請求の範囲第1項記載の方法。

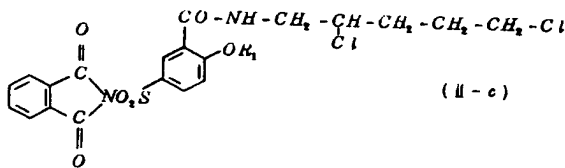
5. 該不活性液体媒体が水又は水と水混和性不活性有機溶媒との混合物である、特許請求の範囲第1項記載の方法。

6. 該式 (I) の化合物が式



式中、 R_1 は低級アルキル基を被わす、

又は式

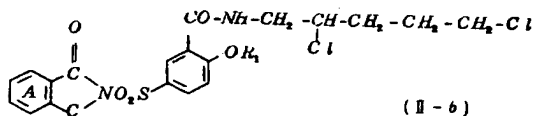


式中、 R_1 は前記の意味を有する、

の化合物である、特許請求の範囲第1項記載の方法。

7. 該第一級アミンがエチルアミンである、特許請求の範囲第1項記載の方法。

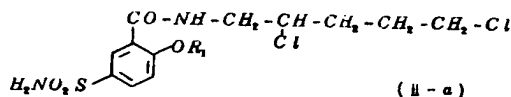
8. 該第一級アミンを該式(II)の化合物1モルに対して、少なくとも4モル、好ましくは15~100モル使用する、特許請求の範囲第1項記載の方法。



式中、 R_1 は低級アルキル基を被わす、

環Aは反応に参与しない基により置換されていてもよい、

の化合物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで処理し、得られる式



式中、 R_1 は前記の意味を有する、

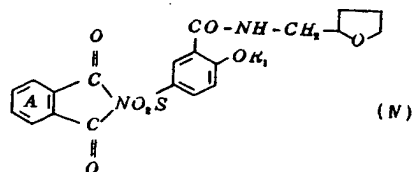
の化合物を式



式中、 R_2 は低級アルキル基を被わす、
の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて

載の方法。

9. 該式(II)の化合物を、式



式中、 R_1 は低級アルキル基を被わす、

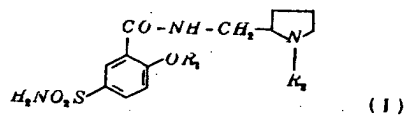
環Aは反応に参与しない基により置換されていてもよい、

の化合物を塩化チオニルで処理し、次いで必要に応じて、反応生成物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで処理することにより製造する、特許請求の範囲第1項記載の方法。

10. 該塩化チオニルによる処理を約80℃~約110℃の範囲の加熱下に行なう、特許請求の範囲第9項記載の方法。

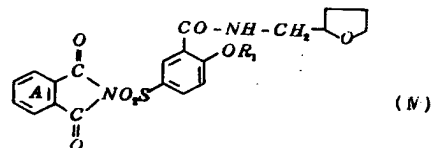
11. 式

で、反応生成物を酸付加塩に変えることを特徴とする、式



式中、 R_1 及び R_2 は前記の意味を有する、
の化合物又はその酸付加塩の製造方法。

12. (a)式

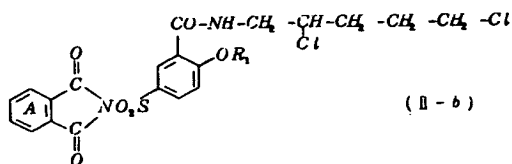


式中、 R_1 は低級アルキル基を被わす、

環Aは反応に参与しない基により置換されていてもよい、

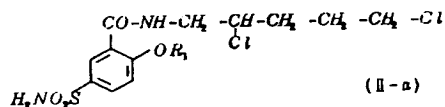
の化合物を塩化チオニルで処理し、

(b) 得られる式



式中、 R_1 及び A は前記の意味を有する、
の化合物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで
処理し、

(c) びいで得られる式

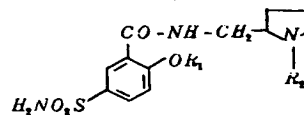


式中、 R_1 は前記の意味を有する、
の化合物を式



式中、 R_2 は低級アルキル基を表わす、
の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて、
反応生成物を置付加塩に変えることを特徴と

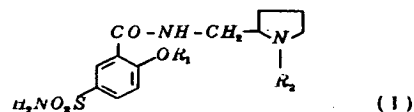
する、式



式中、 R_1 及び R_2 は前記の意味を有する、
の化合物又はその置付加塩の製造方法。

8 [発明の詳細な説明]

本発明は置換安息香酸アミドの製造方法に関し、
さらに詳しくは式



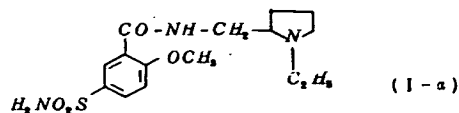
式中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立に低級
アルキル基を表わす、
の化合物又はその置付加塩の新規な製造方法に関
する。

本明細書において「低級アルキル基」なる語は、

直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数 1 ~ 6 個、好ま
しくは 1 ~ 4 個の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、
例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロ
ピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、
tert-ブチル基等が包含される。

しかし、上記式 (I) において、基 R_1 として
は殊にメチル基が好ましく、基 R_2 としては特
にエチル基が好適である。

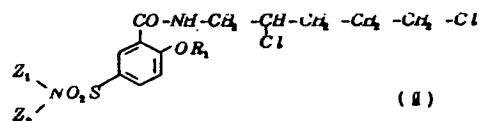
上記式 (I) の置換安息香酸アミドは、優れた
薬理作用、例えば制吐作用及び向精神作用を有し、
医薬品として有用な化合物である。殊に下記式



で表わされる化合物は、「スルビド」なる一般
名のもとに後述下部作用性抗潰瘍剤として利用化
されている。

従来から上記式 (I) の化合物の製造方法は多
数提案されている (例えば、特公昭 44-28494
号公報、特公昭 49-47751 号公報、等参照)
が、従来提案されている方法は、合成困難で高価
な 1-低級アルキル-2-アミノメチルピロリジ
ンを原料として使用しなければならなかつたり、
或いは真鍮な多数の工程を必要とする、等の欠点
があり、工業的には未だ充分とは言えないもので
ある。

本発明はかかる欠点をもたない上記式 (I) の
置換安息香酸アミドの新規な製造方法を提供する
ものであり、本発明の方法によれば、式



式中、 Z_1 及び Z_2 はそれぞれ水素原子を
表わすか、多いは一緒になつて置換もしくは

は未置換のフタロイル基を以て、 R_1 は前記の意味を有する、

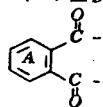
の化合物を式



式中、 R_1 は前記の意味を有する、

の第一級アミンと反応せしめることから成る、前記式(1)の化合物又はその酸付加塩の製造方法が提供される。

上記式(II)において、「置換もしくは未置換のフタロイル基」は式



の基であり、ここで基Aは未置換であることが望ましいが、適宜反応に與与しない基により置換されていてもよい。基A上に存在し得る置換基としては、例えばメチル基、エチル基等の低級アルキル基；メトキシ、エトキシ等の低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、フッ素等のハロゲン原子；

アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{エト}$

キシ-5-スルファモイル安息香酸アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$

キシ-5-(8'-クロロフタロイル)イミノスルホン安息香酸アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$

キシ-5-(4'-クロロフタロイル)イミノスルホン安息香酸アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$

キシ-5-(8'-メトキシフタロイル)イミノスルホン安息香酸アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$

キシ-5-(8'-ニトロフタロイル)イミノスルホン安息香酸アミド、等。

これら式(II)の化合物の中では、 Z_1 及び Z_2 及びそれぞれ水素原子を以て置換する場合の式(II)の

導が挙げられ、これらは1個のみ又は2個以上存在することができ、2個以上の場合はそれぞれ同一であつても又は相異なるつてもよい。しかし、置換されたフタロイル基の例には、4-クロロフタロイル、4-メトキシフタロイル、4-ニトロフタロイル、8-クロロフタロイル、8-メトキシフタロイル、8-ニトロフタロイル等が挙げられる。

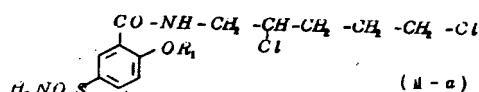
本発明の方法において使用し得る式(II)の化合物の代表例を示せば次の通りである：

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$
キシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸アミド、

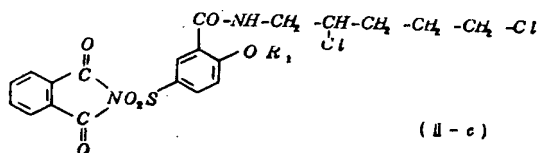
$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メト}$
キシ-5-スルファモイル安息香酸アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{エト}$
キシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸

化合物、即ち式



の化合物、及び Z_1 及び Z_2 が一緒になつて未置換のフタロイル基を以て置換する場合の式(II)の化合物、即ち式



の化合物が好適であり、就中、式(II-a)の化合物が好ましい。

本発明に従えば、上記式(II)の化合物は、前記式(III)の第一級アミンと反応せしめられる。用いる第一級アミンとしては、例えばメチルアミン、エチルアミン、*n*-または*iso*-プロピル

アミン、*n*-、*iso*-または*tert*-ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン等が挙げられ、目的化合物〔式(1)〕に遊まれる基 R_2 の種類に応じて上記の中から適宜選択することができ、特にエチルアミンが好適である。

上記の反応は、出発原料の式(II)の化合物における R_1 及び R_2 がそれぞれ水素原子である場合及び R_1 及び R_2 が一緒になつて置換又は未置換のフタロイル基を表す場合のいずれの場合も、ほぼ同じ反応条件下に行なうことができ、前者の場合には閉環反応のみが、として後者の場合には閉環反応とフタロイル基の置換反応とが一挙に起る。反応は無溶媒の状態で行なうことができ、或いは上記式(II)の第一級アミンを大過剰に用いて、反応試料と同時に溶媒の役割を果たすことができるが、一般に不活性液体媒体中、即ち、水又は適当な不活性有機溶媒中、例えばメチ

ルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールのごときアルコール類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのごときエーテル類；酢酸エチルのごときエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのごときケトン類；トリエチルアミン、ピリジンのごとき有機第三級アミン類；ベンゼン、トルエン、キシレンのごとき炭化水素類；ジメチルホルムアミドのごときアミド類；シクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のごときハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等、或いはこれらの混合物の中で行なうことが好ましく、中でも水又は水と水混和性不活性有機溶媒との混合物が有利である。

反応の際の温度には厳密な制約はないが、反応は通常反応混合物の沸点以下の温度で行なわれ、冷却下においても実施することができるが、あま

り高温では反応速度が過度に遅くなるので、一般に約-10℃以上とするのが有利である。しかし、好適な反応温度は10℃～50℃の範囲、特に(約15～35℃恒温度)である。

式(III)の第一級アミンの使用量は臨界的ではなく、式(1)及び/又は式(III)の化合物の構造、用いる反応条件等に応じて広範囲に変わることはできるが、一般に式(II)の化合物1モルに対して少なくとも4モル、好ましくは15～100モルの過剰の量を使用するのが適当である。

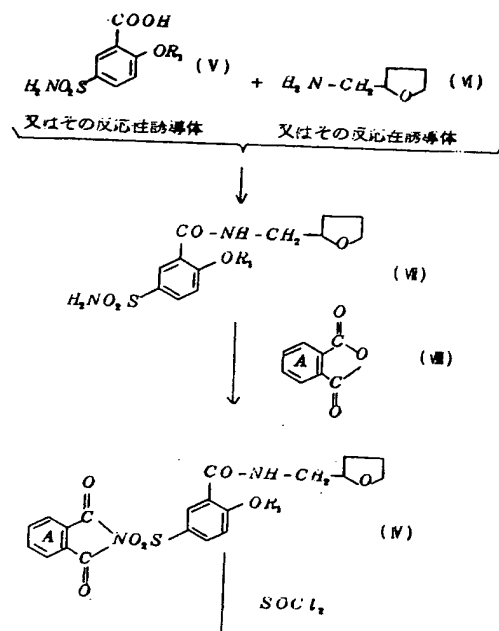
上記条件下に反応は極めて円滑に進行し、通常1～24時間で終らせることができるが、必要に応じて、適当な触媒剤例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機第三級アミン、または炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、苛性ソーダ等のアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属水酸化物の存在下に反応を行なつてもよい。

このようにして式(1)の化合物は、用いた反応条件により、遊離塩基の形又は置付加塩の形で得られる。遊離塩基の形で得られる場合、常法に従ひ、適当な酸例えば塩酸、硫酸、炭化水素酸等の希薄液或いは酢酸、シユウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸等で処理することにより、置付加塩に変えることができ、また、置付加塩の形で得られる場合には、常法によりアルカリで処理して遊離塩基にすることができ、さらに必要に応じてそれを他の置付加塩に変えてもよい。

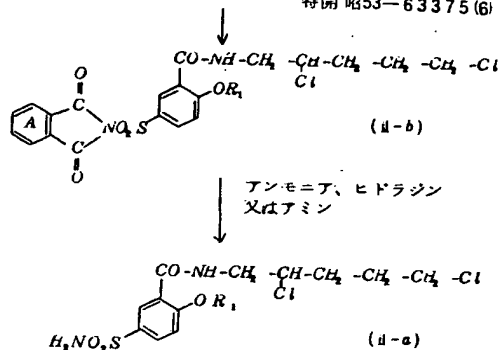
かくして得られる式(1)の化合物又はその置付加塩の又は混合物からの分離及び/又は精製は、常法に従ひ、例えば抽出、油出、再結晶、クロマトグラフィー等の手段により行なうことができる。

上記反応に用いられる式(II)の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、該化合物は公知の下記式(V)の化合物から下記の工程を

経て合成することができる。



特開 昭53-63375(6)



式(V)で表わされる置換安息香酸又はその反応性誘導体(例えば酸ヘライド、エステル、混合酸酐水物等)と式(VI)で表わされるアミン又はその反応性誘導体(例えばイソシアネート、ホスファゾ化合物等)とのアミド化反応はそれ自体公知の種々の方法に従つて行なうことができる。

例えば、酸アミド化は式(V)で表わされる置換安息香酸と式(VI)で表わされるアミンとの直

接融合により行なうことができる。反応は無溶媒の状態で行なうこともできるが、一般に不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、キシレンの如き炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ダイグライムの如きエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドの如きアミド類；ジクロロメタン、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどの中で行なうのが好ましい。反応温度及び圧力には特に制約はなく、使用する原料物質に応じて広範囲に變化させることができるが、通常反応温度は約0℃乃至反応混合物の凝縮温度、好ましくは室温乃至200℃であり、圧力は有利には常圧である。また、反応は必要に応じて、縮合剤の存在下に実施することができ、使用し得る縮合剤としては、例えばルイス酸、特に四塩化硅素、トリクロロフェニルシラン及び四塩化

チタン等、N-エチル-N'-ジエチルアミノプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等；トリアリールフォスフィンとジスルフィドとの組合せ；アンバーライトIR-120等の強酸性イオン交換樹脂が挙げられる。

また、上記アミド化は、前記式(V)で表わされる置換安息香酸の前述した如き反応性誘導体(例えばアルキル炭酸無水物、アルキルエステルなど)と前記式(VI)で表わされる遊離アミンとの間で、或いは前記式(V)で表わされる遊離の置換安息香酸と前記式(VI)で表わされるアミンの前述した如き反応性誘導体との間で行なうこともできる。本アミド化もまた、必要に応じて溶媒を用いずに行なうこともできるが、通常上記した如き不活性有機溶媒又は高沸点のアルコール類(例えばエチレングリコール、グリセリン等)中に行なうのが有利である。反応温度及び圧力は適

界的ではないが、通常反応温度としては、約-20℃乃至反応混合物の凝固温度、好ましくは0℃乃至180℃であり、圧力は有利には常圧である。

かくして得られる式(V)の化合物は次いで式(Ⅵ)の置換又は未置換のフタル酸無水物と反応せしめることにより、式(N)の化合物に変えることができる。

本反応は一般に反応に対して不活性な溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルボスホルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコールジメチルエーテル乃至これらの混合物中で行なわれ、特にジメチルホルムアミドが適ましい溶媒である。

反応温度は臨界的ではなく、用いられる式(VI)及び/又は式(Ⅵ)の化合物の種類や他の反応条件等により広範に変えることができるが、一般に

約40℃以下の比較的低温が使用され、冷却下、好ましくは約-10℃までの冷却条件も用い得る。一般に室温(約15~85℃程度)が好ましい。

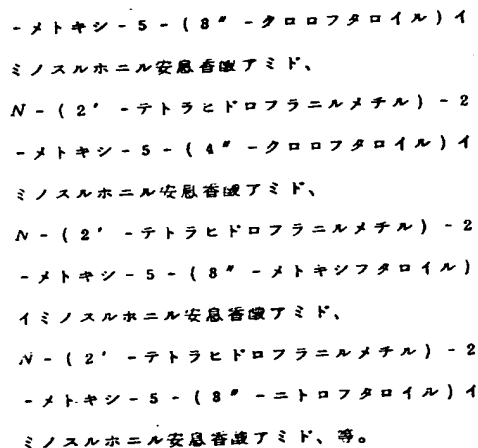
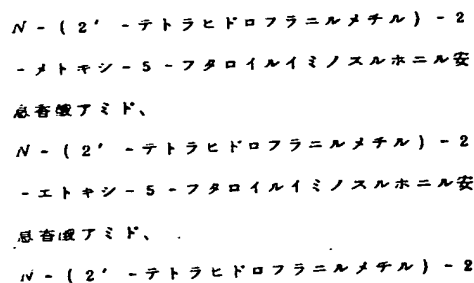
式(VI)のフタル酸無水物の使用量もまた臨界的ではなく、式(VI)の化合物の種類、反応条件等に応じて広範に変えることができるが、一般に式(VI)の化合物1モルに対して少なくとも1.5モル、好ましくは2~4モルの割合で使用するのが適ましい。

該反応は一般に第三級アミン例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等、特にトリエチルアミンの添加により促進され、そのようなアミンを使用することが好ましい。かかるアミンの使用量は臨界的ではないが、通常式(VI)の化合物1モルに対して0.8~2モルの範囲で使用することができる。

上記の反応によれば、一般に80分~5時間

反応が終了し、式(N)の化合物が高収率で得られる。なお、本反応に使用する式(VI)の化合物としては無水フタル酸それ自体が最も好適であるが、必要に応じて、8-クロロフタル酸無水物、4-クロロフタル酸無水物、8-メトキシフタル酸無水物、8-ニトロフタル酸無水物などを用いてもよい。

かくして得られる式(N)の化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であり、その代表例を示せば次の通りである。



上記式(N)の化合物は次いで塩化チオニルで処理することにより、Z₁及びZ₂が一緒になつて置換又は未置換のフタロイル基を我出す場合の式(II)の化合物、即ち式(II-b)の化合物にすることができる。

塩化チオニルによる処理は、例えば、式(N)

の化合物を、無溶媒の状態で又は適量しくは適当な不活性有機溶媒例え、酢酸エチル、酢酸メチルの如きエステル類；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジクロロエタンの如きハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンの如き炭化水素類、中に溶解乃至分散した状態で、塩化チオニルと接触せしめることにより行なわれる。

塩化チオニルの使用量は厳密ではなく、使用する式(Ⅳ)の化合物の種類や反応温度等に応じて広範に変えることができるが、一般に式(Ⅳ)の化合物1モルに対して少なくとも0.5モル、好ましくは0.5~2.0モルの割合で使用するのが有利である。

また、反応温度も臨界的ではなく、使用する式(Ⅳ)の種類や他の反応条件に応じて変えることができるが、通常約70℃~約150℃の範囲、

ができ、これにより本発明の方法の出発原料の1つとして使用される前記式(Ⅱ-a)の化合物に試みられる。

酸塩化反応は比較的緩和な条件下に行なうのが有利であり、本発明によれば、アンモニアを用いるアンモノリシス、ヒドラジンを用いるヒドラジノリシス及びアミンを用いるアミノリシスが極めて有効な手段であることが見いだされた。

式(Ⅱ-b)の化合物に対するアンモノリシス、ヒドラジノリシス及びアミノリシスはそれぞれ本公知の方法で行なうことができ、例えば式(Ⅱ-b)の化合物をアンモニア、ヒドラジン(通常は水合物の形で)又はアミンで処理することにより達成される。

酸塩化は溶媒の存在下で行なうことができ、或いは必要に応じて、水又は適量の不活性有機溶媒例え、メチルアルコール、エチルアルコール、

特開昭53-63375(B)

好ましくは80~110℃の範囲の加熱下に反応を行なうのが好ましい。かかる条件下に反応は大体1~4時間で終了する。

反応終了後、反応混合物は水を添加するか又は水水中に注ぎ込むことにより、未反応の塩化チオニルを分解させれば、前記式(Ⅱ-b)の化合物が、通常は結晶の形で得られる。

かくして得られる式(Ⅱ-b)の化合物は、必要に応じて、ろ過、抽出、再結晶、クロマトグラフィ等の公知の任意の手段により、反応混合物から分離することができ又は精製することができ、この式(Ⅱ-b)の化合物は粗製の状態で又は精製した後前記本発明による反応に供することができる。

上記で得られる式(Ⅱ-b)の化合物は、さらに5-位のスルファモイル基の保護基、即ち置換又は未置換のフタロイル基の離脱反応に付すこと

イソプロピルアルコール、エチレングリコールの如きアルコール類；ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンの如きエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンの如きケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドの如きアミド類；ジクロルメタン、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等或いはこれらの混合物の中で行なうこともでき、特に水又は水と水混和性有機溶媒との混合物中にて行なうのが有利である。

酸塩化の際の温度は臨界的ではないが、望ましくない副反応を避けるために一般に約50℃までの比較的穏やかな温度条件の使用が好ましい。温度の下限も厳密に制約されるものではないが、あまり低温では反応速度が著しく遅くなるので、通常約-10℃以上とするのが適当であり、好適な処理温度範囲は10~85℃である。

アンモニア、ヒドラジン又はアミンの使用量もまた臨界的ではなく、使用する反応条件、反応試剤の種類等に応じて広範に変えることができるが、一般式(II-b)の化合物1モルに対して、少なくとも1モル、好ましくは5~50モルの範囲が有利である。

かかる処理条件下に上記処理は通常1~24時間で終わることが適当である。

アンモニアは通常アンモニア水(濃度5%~28%)の形で使用することができ、ヒドラジンは水和物の形で使用する。また、アミンとしては、第一級アミンも使用可能であり、その代表例を示せば次の通りである。

メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ヘキシルアミンの如きアルキルアミンなど。

上記アミンの中で特に第一級低級アルキルアミ

特開 昭53-63375(9)
ンを使用する場合には、用いる反応条件によつては、副反応も起る可能性があるので、かかる副反応を避けない場合には、該第一級アルキルアミンを反応媒体中低濃度(好ましくは8~15%)で存在せしめ且つ比較的低温(10~25℃)で反応せしめることが望ましい。

式(II-a)の化合物は式(II-a)の化合物よりも一般に精製が容易であり、医薬品用途における如く高純度の式(I)の化合物の製造が望まれる場合には、式(II-b)の化合物を一旦式(II-a)の化合物に変えた後、本発明に従つて式(I)の化合物に変えることが有利である。しかし、好適な式(II-b)の化合物からの式(II-a)の化合物への転換法は、アンモニア又はヒドラジンをを用いる処理である。

かくして生成せしめられた式(II-a)の化合物は前述した如き方法により、反応混合物から容

易に分出し且つ精製することができる。

以上述べた本発明の方法によれば、優れた制吐作用及び向精神作用を有し医薬として有用な式(I)の置換安息香酸アミドを、合成困難で高価な反応原料を必要とすることなく且つ同ら煩雑な製造工程を要することなく、高収率且つ高純度で製造することができる。

本発明の方法により提供される式(I)の化合物を列示すれば次の通りである。

N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド、

N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-エトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド、

N-(1'-メチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド、

ミド、

N-(1'-プロピル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド。

本発明によつて提供される上記式(I)の化合物はそのまま塩酸塩の形で或いは製剤上許容し得る置付加塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)の形で、制吐剤、精神科治療薬、抗潰瘍剤等の医薬の有効成分として使用することができる。

以下も趣例によつて本発明をさらに説明する。

実施例 1

N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(50g)を70%エチルアミン100ccに冷却状態で加え、至温にて一夜放置する。加熱によつてエチルアミンを除き、10%苛性ソーダ溶液16ccを加え、80分間加熱する。冷却後、

反応液に炭酸ガスを十分に吹き込み、析出する結晶を回収し、水洗後乾燥する。*N*-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(2.72g、収率79.6%)を得る。融点177~179°C。イソプロピルアルコールから再結晶して融点179~180°Cの結晶(2.2g、収率64.4%)を得る。

原料化合物の*N*-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸アミドは以下の操作で得られる。

2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸(2.31g)をトリエチルアミン(14.1ml)およびジメチルホルムアミド(150ml)に溶かし、クロルギ酸エチル(9.7ml)を冷却下に滴加する。2時間攪拌した後、テトラヒドロフルフリルアミン(10.8g)を冷却下に滴加する。室温にて4

特開昭53-63375(10)

時間攪拌した後、加圧下に溶媒を除去する。得られる残渣をアセトンから再結晶して2.6.2gの*N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミドが得られる。融点201~202°C。母液からさらに結晶(1.8g)が得られる。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8860, 8260, 8080, 1620. *NMR*(DMSO, δ): 1.8付近(4H, 多重線), 3.87(2H, 三重線, $J=6\text{Hz}$), 3.8付近(8H, 多重線), 3.96(8H, 一重線), 7.25(2H, 巾広い一重線), 7.18(1H, 二重線, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(1H, 四重線, $J=2.5$ および 8.5Hz), 8.28(1H, 二重線, $J=2.5\text{Hz}$), 8.2付近(1H, 多重線). *N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(2.50g)および無水フタル酸(2.36g)

をジメチルホルムアミド(75ml)に溶解し、20~30°Cで攪拌しつつトリエチルアミン(8.84g)を加える。5~10分後に白色結晶が析出する。このまゝ5時間室温に放置した後、氷水(500ml)を加え1時間攪拌する。析出した結晶を回収すると*N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸アミド(3.10g)を得る。融点229~231°C。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8800, 1800, 1755, 1685. *NMR*(DMSO, δ): 8.88(1H, 二重線, $J=2.5\text{Hz}$), 8.25(1H, 巾広いシグナル), 8.18(1H, 四重線, $J=2.5$ および 8.5Hz), 7.95(4H, 一重線), 7.48(1H, 二重線, $J=8.5\text{Hz}$), 4.00(8H, 一重線), 3.70(8H, 多重線), 3.87(2H, 三重線, $J=6.0\text{Hz}$), 1.80(4H, 多重線)。

N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸アミド(10.0g)を塩化チオニル(15g)に加え4時間攪拌する。氷水中に在り、よく攪拌した後析出物を回収しよく水洗すると*N*-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホン安息香酸アミド(11.0g)を得る。融点198.5~200°C。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8400, 1800, 1757, 1660. *NMR*(DMSO, δ): 1.90(4H, 多重線), 3.65(4H, 多重線), 4.01(8H, 一重線), 4.20(1H, 多重線), 7.46(1H, 二重線, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95(4H, 一重線), 8.19(1H, 四重線, $J=2.6$ および 8.8Hz), 8.89(1H, 二重線, $J=2.6\text{Hz}$), 8.55(1H, 巾広いシグナル)。

実施例 2

$N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(1g)$ を70多エチルアミン水溶液(5cc)に加え、室温で、室温にて一夜放置する。加熱して大部分のエチルアミンを蒸去し、4多苛性ソーダ溶液(10cc)を加える。炭酸ガスを十分に吹き込み、析出する結晶を回収すると $N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(0.74g)$ 、収率60多)が得られる。これは実施例1で得られる結晶と同定した。

原料化合物の $N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ は以下の操作で得られる。

$N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(4.6g)$ を濃アンモニア水(28cc)

特開昭53-63375(11)
に冷却攪拌下に加える。一夜放置した液、析出する結晶を回収し、よく水洗し、乾燥すると $N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(3.22g)$ 、収率94.8多)が得られる。この結晶は次の反応に供せられるに十分な純度を有している。融点 $144\sim 146^{\circ}C$ 。IR(KBr, cm^{-1}): 8400付近, 1622。NMR(DMSO, δ): 1.9付近(4H, 多重線), 3.2付近(4H, 多重線), 3.98(8H, 一重線), 4.2付近(1H, 多重線), 7.82(1H, 二重線, $J=8.5Hz$), 7.28(2H, 中広の一重線), 7.92(1H, 四重線, $J=2.5, 8.5Hz$), 8.22(1H, 二重線, $J=2.5Hz$), 8.5付近(1H, 多重線)。

濃アンモニア水の代わりに希釈されたエチルアミン又はヒドラジンを用いて上記の反応を行なうこ

とによつて、同様にして $N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ が得られる。

実施例 8

$N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(10g)$ をメタノール(20cc)に溶解させ、無水エチルアミン(15cc)のメタノール(15cc)溶液を滴加し、室温にて一夜攪拌する。実施例1と同様に処理して $N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(4.1g)$ 、収率60多)を得る。この結晶は実施例1で得られるものと一致した。

出 願 人 帝國薬品製薬株式会社

代 理 人 弁護士 小田島 平吉

同 弁護士 江 角 洋 治

手 続 補 正 書 (自 願)

昭和52年 3 月 8 日

特許庁長官 片 山 石 郎 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許第136289号

2. 発明の名称

安息香酸アミドの合成方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区赤坂二丁目5番1号

名 称 (299) 帝國薬品製薬株式会社
(氏名)

4. 代 理 人 〒107

住 所 東京都港区赤坂一丁目9番15号

日本自転車会館

氏 名 (6078) 弁護士 小田島 平吉

住 所 同上

氏 名 (7421) 弁護士 江 角 洋 治

5. 補正命令の日付

昭和52年3月8日(特許第136289号) なし

6. 補正の対象

特許請求の範囲の第1項の「安息香酸アミド」の語

7. 補正の内容

(1) 明細書第18頁第16～17行に「Z、及び
Z、及びそれぞれ」とあるを「Z、及びZ、がそ
れぞれ」と訂正する。

(2) 同第41頁第6～7行に「フタロイルイミノ
スルホニル安息香酸」とあるを「フタロイルイミ
ノスルホニル安息香酸アミド」と訂正する。

以 上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)